

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. R. Frey

VERÄNDERUNGEN DES BLUTVOLUMENS UND DER
HARNAUSSCHIEDUNG NACH INTRAVENÖSER GABE
VON HYPERTONEN LÖSUNGEN

Inaugural - Dissertation

Zur Erlangung der Würde eines Doktors
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

WINFRIED FAUST
aus Mainz

Mainz 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. R. Frey

VERÄNDERUNGEN DES BLUTVOLUMENS UND DER
HARNAUSSCHIEDUNG NACH INTRAVENÖSER GABE
VON HYPERTONEN LÖSUNGEN

Inaugural - Dissertation

Zur Erlangung der Würde eines Doktors
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

WINFRIED FAUST
aus Mainz

Mainz 1967

Dekan: Professor Dr. L. Diethelm

Referent: Professor Dr. R. Frey

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Dezember 1967



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	3
1. Versuchsanordnung	3
2. Untersuchungsgruppen	4
3. Methoden	4
a. Blutvolumen	4
b. Harnmenge	6
c. Laboruntersuchungen	6
4. Verwendete statistische Methoden	6
a. t-Test im paarweisen Vergleich	6
b. Mittelwerte und Konfidenzbereiche	9
c. t-Test für nicht verbundene Stichproben	9
d. Korrelationsrechnung	10
III. ERGEBNISSE	12
1. Normotone Sorbitlösung	12
2. Mannitlösung 20%	14
3. Sorbitlösung 40%	17
4. Urealösung 30%	19
5. Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20%	22
IV. DISKUSSION	32
V. ZUSAMMENFASSUNG	36
VI. LITERATURVERZEICHNIS	37

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Versuche mit hochprozentigen Lösungen wurden schon zu Anfang unseres Jahrhunderts unternommen. In erster Linie sollte damit eine Senkung des pathologisch veränderten Hirndrucks erreicht werden. Im Jahre 1919 berichteten WEED und McKIBBEN von Experimenten mit 30%iger Kochsalzlösung. Sie konnten wohl eine größere Senkung des zerebralen Liquordrucks nachweisen, jedoch waren die Störungen am Herzen zu stark. Außer der hochprozentigen NaCl-Lösung wurden in ähnlich hoher Konzentration Natriumsulfat, Natriumcarbonat und Magnesiumsulfat angewandt. Doch traten hierbei die Nebenwirkungen ebenfalls zu stark in den Vordergrund. Neben Herzstillstand kam es zu Schädigungen der Nierentubuli, was unter Umständen zum Tode führte.

FREMONT-SMITH und FORBES (1927) konnten in Tierversuchen nachweisen, daß Harnstoff zu einer intraokularen und zu einer Liquordrucksenkung führte. FREMONT-SMITH und FORBES hatten ihre grundlegenden Experimente an drei Katzen durchgeführt, denen sie die Lösung intraperitoneal verabreichten. 1928 wurde von WOLFF und FORBES - ebenfalls an einer Katze - die gleiche Lösung intravenös infundiert.

Trotz dieser günstigen Ergebnisse erfolgte keine klinische Anwendung und Harnstoff geriet als Therapeutikum in Vergessenheit. Es war das große Verdienst von JAVID und SETTLAGE (1956), daß dieser Lösung wieder mehr Beachtung geschenkt wurde.

Die beiden Autoren infundierten 21 Patienten mit pathologisch erhöhtem Hirndruck den Harnstoff in 30%iger Konzentration und in einer 5%igen Dextroselösung gelöst. Es kam in allen beobachteten Fällen zu einer Abnahme des Liquordrucks, ohne daß toxische Nebenwirkungen in Erscheinung traten.

Hochprozentiger Harnstoff stand bei der Behandlung des Hirnödems und bei der Senkung des Liquordrucks lange an führender Stelle (JAVID, LANGFITT, LEVY, WENKER). Verschiedenartigste andere Lösungen vermochten nicht recht zu überzeugen oder boten ihm gegenüber keinen wesentlichen Vorteil.

Dies traf vor allem für die sechswertigen, hochprozentigen Zuckeralkohole Glucose und Fructose sowie Saccharose und Invertzucker zu (HEMMER). Auch bei der Senkung des Augeninnendrucks übertragt Sorbit und ein 10%iger Dextrankörper, Makrodex, nicht den Harnstoff (HONEGGER).

In den letzten Jahren begannen im Rahmen der osmotisch-onkotischen Therapie teilweise schon altbekannte Stoffe in neuer Kombination oder Konzentrierung den reinen Harnstoff zu verdrängen, so z.B. Mannit (FIGDOR, HOFF, SHENKIN, WISE), Harnstoff mit Mannit (DAVID und DELIGNE) oder 10%iges Rheomakrodex mit 20%igem Sorbit (SCHMIDT). Aber auch ein neuer Stoff, das Anthranilsäurederivat Furosemid (im Handel als Lasix), hat jetzt an Bedeutung gewonnen (KRAMER, KLEINEFELDER).

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß neben den hypertonischen auch hypotonische Lösungen in der Behandlung zerebraler Störungen zur Anwendung gelangen. Dies ist beispielsweise bei einer gewünschten Hirnschwellung der Fall.

Die Reaktionen der hochprozentigen Stoffe sind aufgrund ihrer osmotisch-onkotischen Wirkung sicher vielgestaltig, aber die positiven und negativen Auswirkungen meist nicht ausreichend geklärt. Während von vielen Autoren als Kriterium für ihre Wirkung die Aufhellung des Sensoriums, die Senkung des Liquor- oder Augeninnendrucks herangezogen werden, so interessieren uns bei der Anwendung vier verschiedener hypertonischer Lösungen unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung das Verhalten der Diurese und des Blutvolumens.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. VERSUCHSANORDNUNG

Vor Versuchsbeginn wurde eine 6-stündige Flüssigkeits- und Nahrungskarenz angeordnet. Nach einer Kontrolle des Stundenurins und halbstündiger Ruhelage erfolgte die erste Messung. In dieser Zeit wurde eine dreimalige Blutdruck- und Pulskontrolle sowie eine kreislauf-analytische Messung vorgenommen.

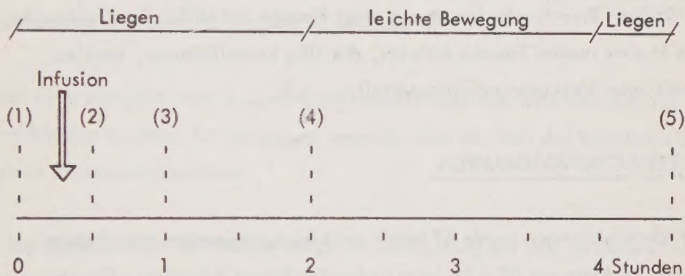


Abb. 1: Versuchsablauf. Die Zahlen in Klammern (1) bis (5) geben die Zeitpunkte der Messungen an.

Nach Bestimmung des Ausgangswertes (1. Messung) erfolgte die Infusion von 250 ml der Testlösung in einer Zeit von 20 Minuten. Unmittelbar daran schloß sich die 2. Messung (2) zur Feststellung der direkten Veränderungen an. Eine halbe Stunde später folgte die 3. Messung (3). Bis zur nächsten Messung (4), die 90 Minuten nach Infusionsende vorgenommen wurde, durften sich die Versuchspersonen nicht aufrichten. Nach der 4. Messung war wohl leichte Bewegung gestattet, jedoch mußte 30 Minuten vor der letzten Messung (5) wieder Ruhelage eingenommen werden.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden folgende Medikamente verwendet:

1. Normotone Sorbitlösung als Kontrolle (517-I-O)
2. Mannit 20% : Osmofundin ^(R) : Firma Braun
3. Sorbit 40% : Tutofusin S 40 ^(R) : Firma Pfrimmer
4. Harnstoff : Sterofundin U ^(R) : Firma Braun
5. Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20% : Firma Knoll

Die Untersuchungen mit einer normotonen Lösung wurden durchgeführt, um die spezifischen Wirkungen der hochprozentigen Lösungen abgrenzen zu können. Die Harnstofflösung wurde kurz vor der Infusion zubereitet, indem wir 250 ml einer 10%igen Invertzuckerlösung aus einer Flasche mit Hilfe eines Schlauchsystems in eine andere Flasche leiteten, die 70 g kristallisierten, sterilen Harnstoff unter Vakuumverschluß enthielt.

2. UNTERSUCHUNGSGRUPPEN

Zu den Untersuchungen wurde 47 herz- und kreislaufgesunden männlichen Studenten im Alter von 20 - 25 Jahren eine Testlösung infundiert. Die Versuchspersonen hatten sich freiwillig zur Verfügung gestellt. Die Infusion der vier hypertonen Lösungen erfolgte an je 10 und die Infusion der Kontrolllösung an 7 Studenten.

3. METHODEN

a) Blutvolumen

Die Bestimmung des Blutvolumens erfolgte mit dem von WILLIAMS und FINE entwickelten "Volemetron". Das halbautomatische Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Radioisotopen-Verdünnung. Zur Berechnung des Volumens ist deshalb die Bestimmung der Verdünnung einer in den Kreislauf injizierten Substanz notwendig.

Unter der Annahme der gleichmäßigen Verteilung der Testsubstanz erhält man das Volumen (V) aus dem Quotienten von der Menge der injizierten Testsubstanz (N) und der Konzentration der Testsubstanz in der Probe (n).

Für die vorliegende Untersuchung wurde das mit J^{131} markierte Serumalbumin (RISA) verwendet. Es ist darauf zu achten, daß die Testsubstanzen wegen des unterschiedlichen Gehaltes an freiem Jod vom gleichen Hersteller bezogen werden. Vor allem ist auf eine konstante Mischungszeit (Zeit zwischen Dosisinjektion und Entnahme der "postmix-Probe") zu achten, da der für das Blutvolumen erhaltene Wert um so größer ist, je länger die Mischungszeit andauert. Sie betrug in unseren Versuchen 10 Minuten.

Bei einer Aktivität von 2,5 - 5,0 Microcurie kann die Strahlenbelastung vernachlässigt werden. Sie entspricht ungefähr dem 20. Teil der Strahlenbelastung eines Thoraxröntgenbildes.

Eine Blockade der Schilddrüse durch Vorbehandlung mit Jod ist nicht erforderlich, da damit die Genauigkeit der Methode bei der kurzen Mischungszeit nicht zu verbessern ist.

Die Methode des Volemetrons erlaubt zwar keine ganz exakte Bestimmung des absoluten Gesamtvolumens, jedoch besteht aufgrund bisheriger Erfahrungen kein Zweifel, daß die nach einer Mischungszeit von 10 Minuten erhaltenen Volumina zur Feststellung einer Volumenabnahme oder -zunahme ausreichen und eine verlässliche Voraussetzung für unsere Untersuchungen darstellen (AHNEFELD, FREY und HALMAGYI, ALLGÖWER und STUDER).

Zur Erleichterung der Blutentnahmen verwendeten wir eine Verweilkanüle, die nach jeder Entnahme mit physiologischer NaCl-Lösung durchspült und an-

schließend mit einem Mandrin verschlossen gehalten wurde. Nach jeder neuen Bestimmung wechselten wir den Injektionsort für RISA.

b) Harnmenge

Zu Zeitpunkt (2) konnte die Urinausscheidung nicht kontrolliert werden, da bei allen Versuchspersonen die spontane Miktion ausblieb. Wir erhielten für den Harn nur vier Werte, die sich aber alle auf eine Stunde beziehen.

c) Laboruntersuchungen

Die Hämatokritwerte wurden nach 3 Minuten zentrifugieren mit der ECCO-Microzentrifuge bei einer Umdrehung von 2000/min. abgelesen. Hämoglobin wurde mit dem Photometer von EPPENDORF und das Gesamteiweiß mit der BIURET-Methode bestimmt.

4. VERWENDETE STATISTISCHE METHODEN

Wie aus der Versuchsanordnung ersichtlich, wurden an einem Probanden fünf Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten vorgenommen. Zwischen den beiden ersten Messungen wurde bei je 10 Personen eine hochprozentige und bei 7 Personen eine normotone Lösung infundiert. Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse folgender fünf Faktoren berücksichtigt: Blutvolumen, Harnmenge, Hämatokrit, Hämoglobin und Eiweiß.

a) t-Test im paarweisen Vergleich

Es soll das Verhalten der einzelnen Meßreihen nach der Infusion im Vergleich zu dem Ausgangswert (1. Messung) kontrolliert werden. Wir erhalten folgende Punktpaare: (2 - 1), (3 - 1), (4 - 1) und (5 - 1). Da unmittelbar nach Infusions-

ende keine Harnmenge gemessen wurde, kann das Paar (2 - 1) für die Harnmenge nicht berücksichtigt werden. Es gilt nun festzustellen, ob die Differenz zwischen bestimmten Zeiten im Verhältnis zur Streuung groß genug ist, um gesichert zu sein. Ein Maß dafür ist der t-Test.

Da im vorliegenden Fall zwei Messungen an derselben Person erhoben wurden, wird nicht der klassische t-Test, sondern ein Sonderfall, der t-Test im paarweisen Vergleich, angewandt. Zur Berechnung sind folgende Werte notwendig:

1. Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i \quad (1)$$

Wird das Symbol $\bar{x}$ angewandt, dann stammt der Mittelwert aus der Verteilung von Differenzen.

2. Standardabweichung

$$s = \frac{1}{\sqrt{n-1}} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (2)$$

Die Standardabweichung dient als Maß der Streuung der Einzelwerte um ihren Mittelwert. Zur Berechnung wird Formel (3) verwendet:

$$s = \sqrt{\frac{S_{xx}}{n-1}} \quad (3)$$

worin die Summe der Abweichungsquadrate

$$S_{xx} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x \right)^2}{n}$$

ist,

3. Standardabweichung des Mittelwertes $\bar{d}$

$$s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{S_{dd}}{n(n-1)}} \quad (4)$$

4. t-Wert

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}} \quad (5)$$

Die Sicherheit der Reihenunterschiede wird schließlich durch Formel (5) geprüft. $\bar{d}$ ist der Mittelwert der Differenz zwischen zwei Zeitpunkten. In sog. t-Tabellen sind für jeden Freiheitsgrad ($n - 1$) entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeiten als Tabellenwert angegeben. Ist der errechnete t-Wert größer als der abgelesene Grenzwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$ oder $p \leq 0,05$, dann bedeutet dies, daß die Nullhypothese (kein Unterschied) mit der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit zurückgewiesen werden kann. Andernfalls wird sie beibehalten. In Tabelle 2 (S.12b) sind die beiden Grade der Signifikanz durch einfache und doppelte Unterstreichung gekennzeichnet.

b) Mittelwerte und Konfidenzbereiche

Die Durchführung von mehreren t-Tests an miteinander korrelierten Größen ist streng genommen nicht erlaubt, da die Ergebnisse zusammenhängen müssen und sich die Irrtumswahrscheinlichkeiten verschieben. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, wurden die Konfidenzbereiche für die Mittelwerte der Differenzen nach Formel (6) berechnet:

$$\bar{d} \pm t_{0,01} \cdot s_{\bar{d}} \quad (6)$$

$\bar{d}$ und $s_{\bar{d}}$ ergeben sich aus den Formeln (1) und (4). Die Konstante $t_{0,01}$ wird in Abhängigkeit von $(n - 2)$ Freiheitsgraden wiederum aus einer t-Tabelle entnommen. Innerhalb dieses Bereiches liegt in 99 von 100 Fällen der Mittelwert der Grundgesamtheit. Die einzelnen Schätzwerte sind mit ihren Konfidenzbereichen in Tabelle 3a und 3b (S. 26 und 27) zusammengefaßt.

Die Durchschnittswerte mit ihren zugehörigen Vertrauensbereichen, die den Wert Null mit einprozentiger Irrtumswahrscheinlichkeit ausschließen, sind durch Unterstreichung gekennzeichnet.

c) t-Test für nicht verbundene Stichproben

Mit den beiden vorausgegangenen Tests wurden die Ergebnisse nur innerhalb einer Gruppe geprüft. Um die Werte der Kontrollgruppe mit denen der übrigen Untersuchungsgruppen vergleichen zu können, verwenden wir den t-Test für nicht verbundene Stichproben, d.h. die Beobachtungsreihen sind voneinander unabhängig. Nach KOLLER wird die Standardabweichung aus den Abweichungen der Einzelwerte von ihren beiden Mittelwerten geschätzt:

$$s^2 = \frac{s_{x_1 x_1} + s_{x_2 x_2}}{n_1 + n_2 - 2} \quad (7)$$

Der Standardfehler der Differenzen der Mittelwerte ist

$$s_{\text{Diff.}} = s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \quad (8)$$

Zur Berechnung verwenden wir Formel (9)

$$s_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{S_{x_1 x_1} + S_{x_2 x_2}}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}} \quad (9)$$

Den t-Wert erhalten wir aus dem Quotienten von der Differenz der Mittelwerte und dem Standardfehler der Differenzen

$$t = \frac{\bar{x}_2 - \bar{x}_1}{\sqrt{s_{\text{Diff.}}}} \quad (10)$$

$\bar{x}_2$ bezieht sich auf den Mittelwert der Kontrollgruppe und $\bar{x}_1$ auf den der jeweils zu vergleichenden Untersuchungsgruppe. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für den errechneten t-Wert wird wieder in Abhängigkeit von $n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgraden in einer t-Tabelle abgelesen. Die Ergebnisse dieses Tests sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

d) Korrelationsrechnung

Durch die Korrelationsstatistik ist es möglich, den Grad eines Zusammenhangs zwischen zwei oder mehr Reihen von Zahlen zu bestimmen. Ob ein Zusammenhang eng oder locker ist, läßt sich durch eine Maßzahl, den Korrelationskoeffizienten, ausdrücken. In unserem Fall soll festgestellt werden, ob zwischen Diffe-

renzen in der Harnausscheidung und im Blutvolumen irgendein Zusammenhang besteht. Zu diesem Zweck werden die Differenzen (3-1), (4-1) und (5-1) herangezogen. Die Differenz (2-1) entfällt, da unmittelbar nach der Infusion keine spontane Miktion erfolgte. Die Korrelationsrechnung wurde an allen fünf Gruppen durchgeführt. Es werden die Veränderungen der Harnausscheidung (Messwert x) den Veränderungen des Blutvolumens (Messwert y) gegenübergestellt. Nach KOLLER berechnet man - analog zu den Abweichungsquadraten - die Summe der Abweichungsprodukte:

$$S_{xy} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y}) \quad (11)$$

Zur Berechnung wird Formel (12) angewandt:

$$S_{xy} = \sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i - n \cdot \bar{x} \cdot \bar{y} = \sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i - \frac{\sum_{i=1}^n x_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i}{n} \quad (12)$$

Der Korrelationskoeffizient läßt sich formelmäßig auf mannigfache Art ausdrücken. Wir verwendeten folgende Formel:

$$r_{xy} = \frac{S_{xy}}{(n-1) S_x S_y} = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}}}$$

III. ERGEBNISSE

=====

In Tab. 1 sind die Mittelwerte aller Testlösungen für sämtliche Größen zusammengestellt. Für Harn sind nur vier Werte angegeben, da zu Zeitpunkt 2 bei allen Versuchspersonen eine spontane Miktion ausblieb. Die Harnmenge bezieht sich jeweils auf eine Stunde. In der Kontrollgruppe ist das durchschnittliche Blutvolumen zu Zeitpunkt 1 niedriger als in den anderen Gruppen, wodurch aber keine Beeinflussung der weiteren Ergebnisse entsteht, da allen Berechnungen die Differenzen innerhalb der Gruppen zugrunde liegen.

Um die Ergebnisse innerhalb der einzelnen Gruppen mit dem entsprechenden Ausgangswert kontrollieren zu können, werden für jede Versuchsperson die Differenzen (2-1), (3-1), (4-1) und (5-1) gebildet und mit Hilfe des t-Testes auf ihre Signifikanz geprüft. In Tab. 2 sind die signifikanten Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$ und $p \leq 0,05$ durch einfache und doppelte Unterstreichung gekennzeichnet. In den Abb. 2 - 16 sind die signifikanten Werte nicht erkenntlich. Es wird im Text darauf hingewiesen bzw. sie können aus Tab. 2 entnommen werden.

1. NORMOTONE SORBITLÖSUNG

Die Ergebnisse der isotonischen Kontrolllösung entsprechen den allgemeinen Erwartungen. Unmittelbar nach der Infusion setzt eine konstante Steigerung der zirkulierenden Blutmenge ein, die ihren Höhepunkt mit einer signifikanten Zunahme von 120 ml

Tabelle 1: Sämtliche Mittelwerte

	MESSUNG	1	2	3	4	5
Blutvolumen ml	Kontrolle	5217	5298	5340	5337	5192
	Mannit	5963	5913	5912	5676	5864
	Sorbit	5714	5641	5518	5604	5464
	Harnstoff	5839	5798	5978	5703	5768
	Rheomakrodex	6206	6229	6064	5851	5966
Harnmenge ml	Kontrolle	30	—	150	62	28
	Mannit	31	—	432	262	80
	Sorbit	41	—	548	130	40
	Harnstoff	35	—	354	174	44
	Rheomakrodex	45	—	324	115	44
Hämatokrit %	Kontrolle	46,0	45,1	46,0	46,0	45,7
	Mannit	42,3	39,8	41,8	43,2	44,0
	Sorbit	42,9	40,6	43,3	43,8	44,5
	Harnstoff	41,7	39,4	42,1	41,9	43,7
	Rheomakrodex	39,7	40,3	40,1	40,7	41,7
Hämoglobin g%	Kontrolle	15,5	15,2	15,4	15,3	15,5
	Mannit	15,4	14,4	15,2	15,7	15,7
	Sorbit	16,0	15,1	16,0	16,4	16,4
	Harnstoff	15,9	15,2	16,1	16,0	15,9
	Rheomakrodex	14,9	14,7	14,9	15,2	15,2
Gesamteiweiß g%	Kontrolle	7,46	7,20	7,29	7,37	7,27
	Mannit	6,86	6,37	6,59	6,86	6,76
	Sorbit	6,78	6,33	6,76	6,71	6,87
	Harnstoff	6,85	6,36	6,83	6,65	6,80
	Rheomakrodex	6,68	6,05	6,34	6,30	6,36

Tabelle 2: t-Test

	DIFFERENZ	(2 - 1)	(3 - 1)	(4 - 1)	(5 - 1)
Blutvolumen	Kontrolle	+ 1,68	+ <u>6,31</u>	+ 2,05	- 1,28
	Mannit	- 1,22	- 0,59	- 1,44	- 1,24
	Sorbit	- <u>2,67</u>	- <u>4,22</u>	- 0,98	- 1,41
	Harnstoff	- 0,99	+ 1,54	- 1,29	- 1,61
	Rheomakrodex	+ 0,28	- 1,27	- <u>4,14</u>	- <u>2,71</u>
Harnmenge	Kontrolle	—	+ <u>4,93</u>	+ 1,80	- 1,06
	Mannit	—	+ <u>11,27</u>	+ <u>9,93</u>	+ <u>7,16</u>
	Sorbit	—	+ <u>16,38</u>	+ <u>4,40</u>	- 0,02
	Harnstoff	—	+ <u>7,30</u>	+ <u>8,92</u>	+ <u>8,21</u>
	Rheomakrodex	—	+ <u>5,45</u>	+ <u>3,90</u>	- 0,13
Hämatokrit	Kontrolle	- 1,69	—	—	—
	Mannit	- <u>3,41</u>	- 0,57	+ 0,76	+ 1,68
	Sorbit	- <u>3,07</u>	+ 0,57	+ 1,23	+ 2,22
	Harnstoff	- 2,21	+ 0,51	+ 0,29	+ <u>3,96</u>
	Rheomakrodex	+ 0,45	+ 0,33	+ 0,73	+ 1,47
Hämoglobin	Kontrolle	- 1,03	- 0,14	- 0,39	- 0,08
	Mannit	- <u>4,65</u>	- 1,03	+ 1,37	+ 0,10
	Sorbit	- <u>6,98</u>	- 0,13	+ 1,00	+ 2,28
	Harnstoff	- <u>3,14</u>	+ 0,84	+ 0,47	- 0,27
	Rheomakrodex	- 0,76	- 0,60	+ 1,08	+ 0,96
Gesamteiweiß	Kontrolle	- 1,31	- 0,84	- 0,45	- 1,32
	Mannit	- <u>5,54</u>	- <u>3,87</u>	- 0,08	- 1,04
	Sorbit	- <u>3,91</u>	- 0,17	- 0,82	+ 0,66
	Harnstoff	- <u>3,69</u>	- 0,13	- 2,16	- 0,45
	Rheomakrodex	- <u>3,92</u>	- <u>2,94</u>	- <u>2,41</u>	- <u>2,41</u>

$p \leq 0,01$: doppelte Unterstreichung

$p \leq 0,05$: einfache Unterstreichung

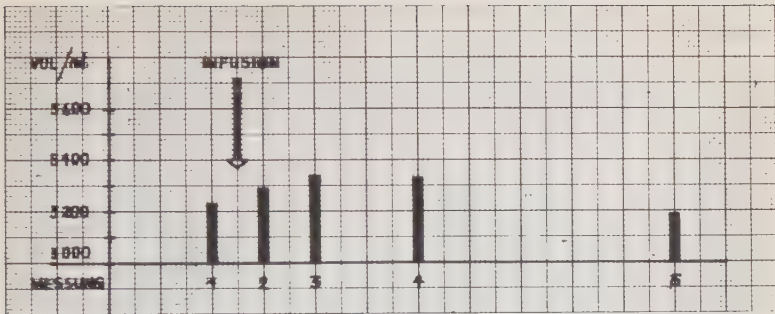


Abb. 2: Blutvolumen einer normotonen Sorbitlösung, die als Kontrolle gilt.

zu Zeitpunkt 3 - also eine halbe Stunde nach Infusionsende - aufweist (Abb. 2). Bei der letzten Messung hat das Blutvolumen wieder seinen Ausgangswert erreicht.

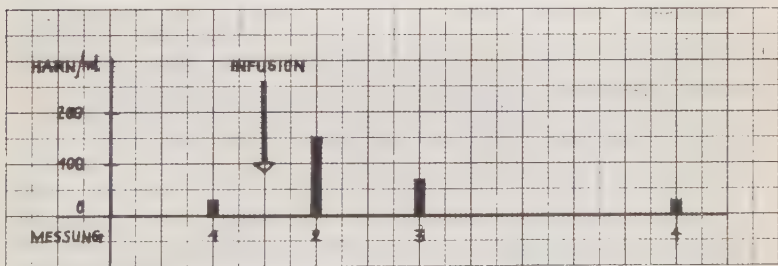


Abb. 3: Harnmenge der Kontrollösung. Bezogen auf eine Stunde.

Nahezu parallel verläuft die Harnausscheidung (Abb. 3). Ihr ebenfalls signifikantes Maximum liegt mit 150 ml bei der 2. Messung. Der Ausgangswert stellt sich bereits nach 2 Stunden wieder ein. Die insgesamt während des Versuches

ausgeschiedene Urinmenge entspricht nicht der infundierten Flüssigkeitsmenge.

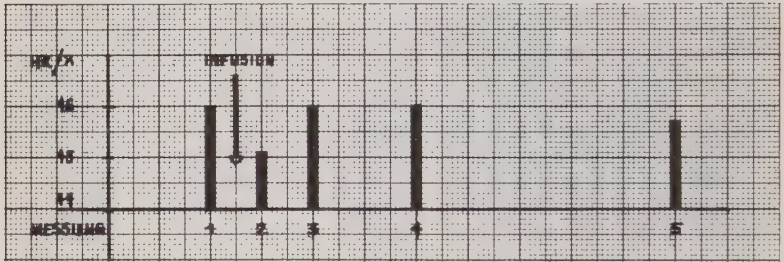


Abb. 4: Hämatokrit der Kontrollösung.

Die übrigen Faktoren zeigen nur geringe Veränderungen während bzw. nach der Infusion. So zeigen Hämatokrit (Abb. 4) und Gesamteiweiß einen leichten Abfall unmittelbar am Infusionsende, um aber anschließend wieder ihrem ursprünglichen Wert zuzustreben.

Die Werte von Hämoglobin bleiben während des gesamten Versuches nahezu unverändert. Eine Signifikanz konnte zu keinem Zeitpunkt bei allen drei Größen festgestellt werden.

2. MANNITLÖSUNG 20 %

Völlig andere Ergebnisse liegen bei den Hauptgruppen vor. Ein Anstieg des Blutvolumens läßt sich nämlich mit Ausnahme von Urea 30% bei keiner anderen hochprozentigen Lösung feststellen. Vielmehr finden wir eine Abnahme, die sich in den einzelnen

Gruppen nur im Ausmaß und Zeitpunkt unterscheidet. Bei den Zuckerlösungen Mannit 20% und Sorbit 40% erhalten wir ebenso wie bei Urea 30% direkt nach der Infusion eine leichte Abnahme des Blutvolumens. Bei Mannit 20% bleibt dieser Abfall noch bestehen (Abb. 5).

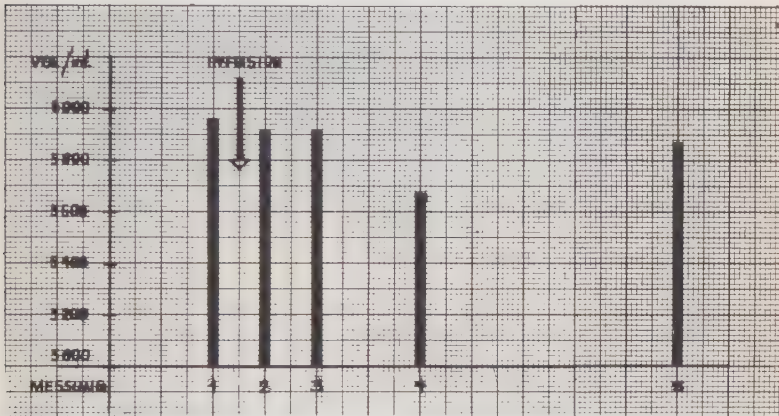


Abb. 5: Blutvolumen bei Mannit 20%.

Er erreicht mit einer Differenz von knapp 300 ml 90 Minuten nach Infusionsende seinen niedrigsten Wert. Am Ende des Versuches beträgt die Differenz immer noch 100 ml. Im Gegensatz zur Kontrolle liegen die Werte der Harnausscheidung bei allen Hauptgruppen wesentlich höher als die Infusionsmenge.

Die größte Harnausscheidung während des gesamten Versuches erhalten wir bei Mannit 20% mit 850 ml (Abb. 8). Alle Messungen nach der Infusion sind statistisch gesichert. Zum

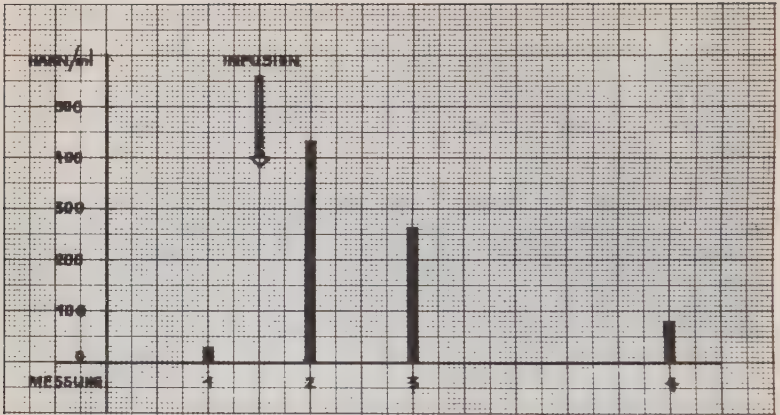


Abb. 6: Harnmenge bei Mannit 20%.

Versuchsende hin zeigt die jeweils auf eine Stunde bezogene Harnmenge einen kontinuierlichen Abfall.

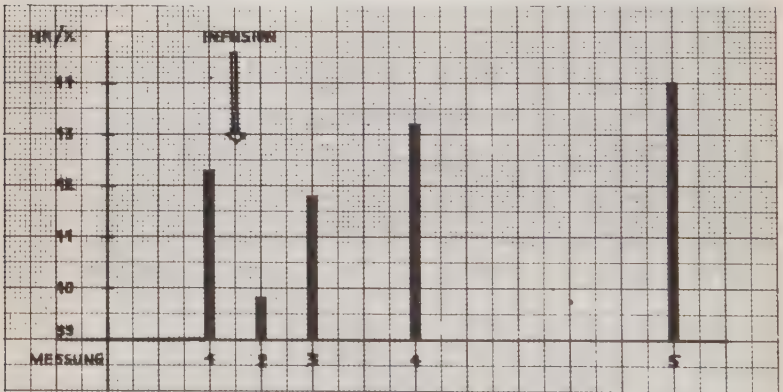


Abb. 7: Hämatokrit bei Mannit 20%.

Hämatokrit und Hämoglobin fallen nach der Infusion von Mannit 20% in signifikanter Weise ab. Der Hämatokritwert steigt sofort wieder an und liegt mit den beiden letzten Messungen deutlich über seinem Ausgangswert (Abb. 7). Für Hämoglobin ist ebenfalls wieder ein Anstieg festzustellen, jedoch liegen die übrigen Messungen im Bereich des ursprünglichen Wertes. Für das Gesamteiweiß erfolgt unmittelbar am Infusionsende bei Mannit 20% ein Abfall von 6,8 g% auf 6,4 g%. Eine halbe Stunde später ist der Ausgangswert noch nicht erreicht. In beiden Fällen ist die Abnahme mit einer Signifikanz von $p \leq 0,01$ gesichert. Mit den beiden letzten Messungen erhalten wir wieder den ersten Wert.

3. SORBITLÖSUNG 40 %

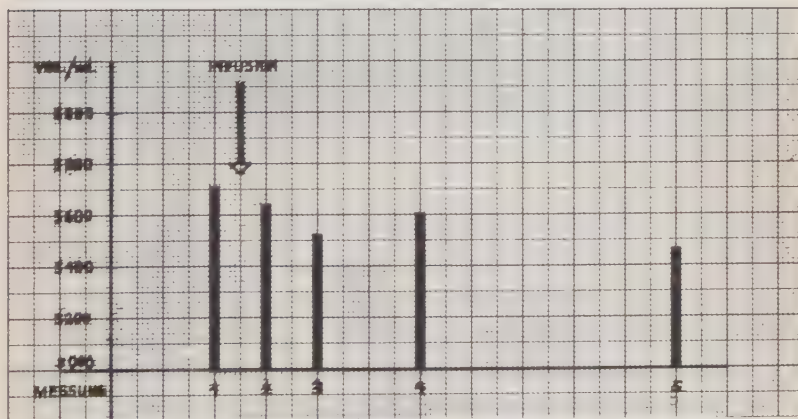


Abb. 8: Blutvolumen bei Sorbit 40 %.

Für den 2. Zuckeralkohol, Sorbit 40 %, läßt das Blutvolumen nach der Infusion einen nahezu gleichmäßigen Abfall bis zur letzten Messung erkennen (Abb. 8). Nur 90 Minuten nach der Infusion fällt das Volumen nicht weiter ab, liegt aber immer noch deutlich unter dem Ausgangswert. Der Abfall zu Zeitpunkt 2 und 3 ist signifikant. Am Versuchsende wird der niedrigste Wert gemessen, der eine Differenz von 250 ml aufweist.

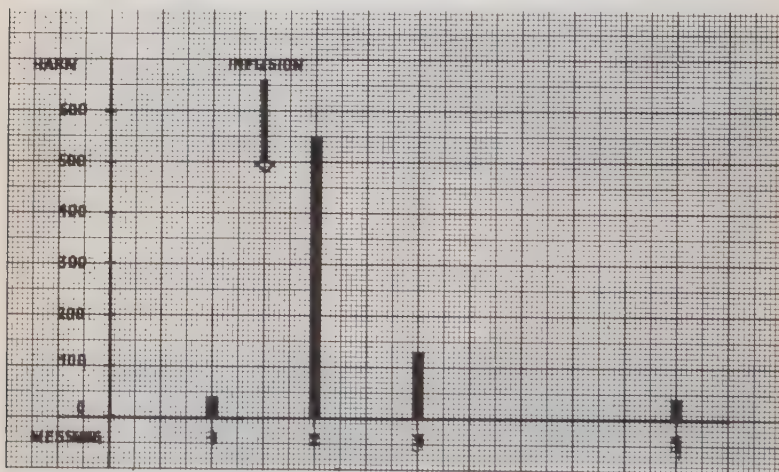


Abb. 9: Harnmenge bei Sorbit 40%.

Die größte Harnausscheidung liegt für Sorbit 40% - ebenso wie für alle anderen Stoffe - bei der ersten Messung nach erfolgter Infusion (Abb. 9). Eine Signifikanz für die Harnmenge fehlt nur am Versuchsende. Mit 660 ml entspricht die Gesamtausscheidung etwa der von Harnstoff 30 %.

Das Verhalten von Hämatokrit und Hämoglobin ähnelt dem von Mannit 20%. Nach der Infusion liegt bei beiden Faktoren wieder ein vorübergehender, signifikanter Abfall vor. Hämoglobin

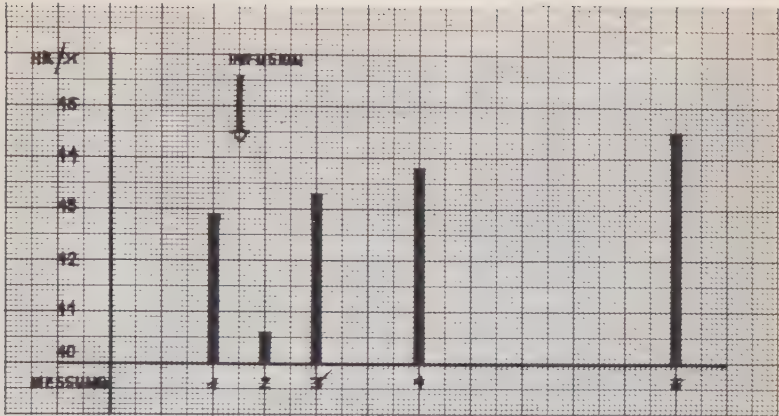


Abb. 10: Hämatokrit bei Sorbit 40%.

erlangt anschließend den ursprünglichen Wert und Hämatokrit zeigt über den Ausgangswert hinaus eine steigende Tendenz (Abb. 10).

Das Gesamteiweiß von Sorbit 40% ist nach der Infusion einmal signifikant erniedrigt. Die Differenz der Abnahme beträgt knapp 0,5 g%. Nach dem Abfall wird der Ausgangswert wieder erreicht.

4. UREALÖSUNG 30%

Aus Abb. 11 geht hervor, daß für Harnstoff 30% das Blutvolumen einen vorübergehenden Anstieg aufweist. Nach der Ureainfusion fällt das Volumen zunächst gering ab, um 30 Minuten später um

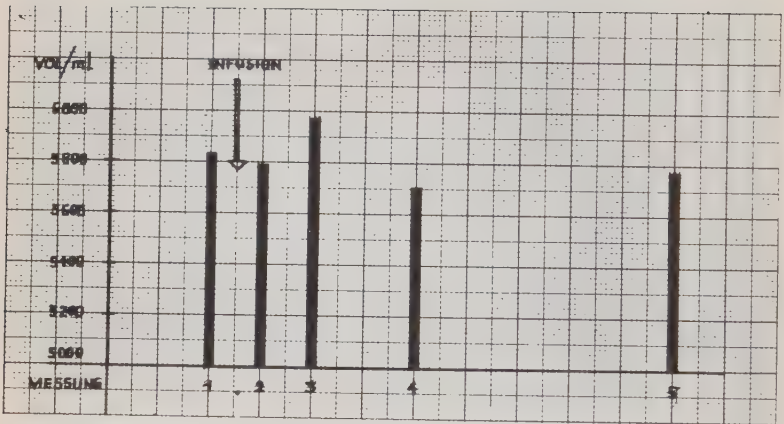


Abb. 11: Blutvolumen bei Urea 30%.

140 ml anzusteigen. Diese Zunahme ist statistisch nicht gesichert. Die beiden letzten Werte liegen unter dem der ersten Messung.

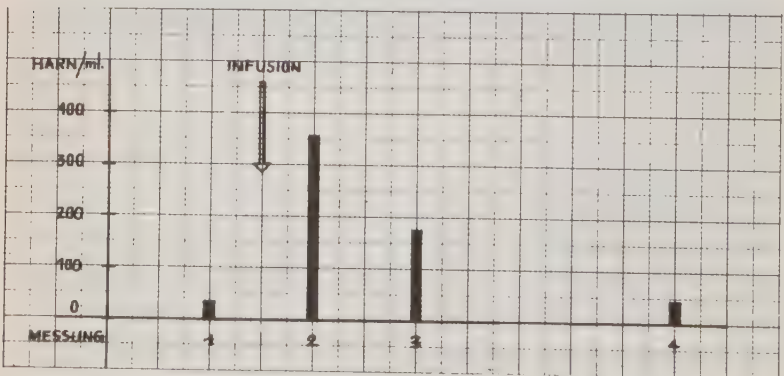


Abb. 12: Harnmenge bei Urea 30%.

Die Harnausscheidung ist bei Harnstoff 30% wie bei Mannit 20% in allen Messungen nach der Infusion in signifikanter Weise erhöht (Abb. 12). Die Menge der Gesamtausscheidung beträgt jedoch etwa 150 ml weniger als bei Mannit 20%.

Der Hämatokritwert fällt nach der Harnstoffinfusion ab und

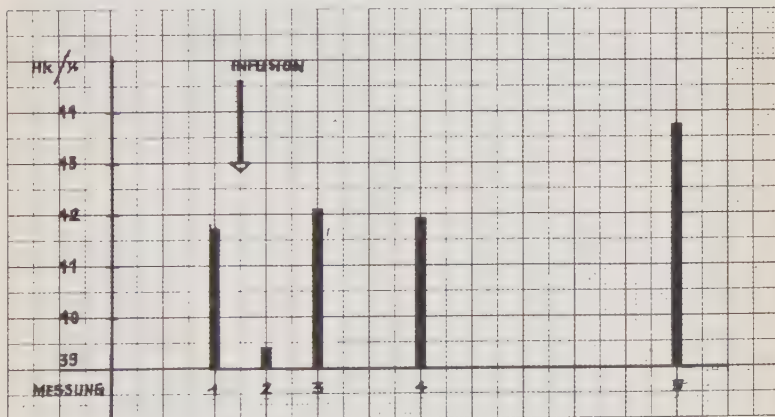


Abb. 13: Hämatokrit bei Urea 30%.

steigt danach wieder zu seinem Ausgangswert an (Abb. 13).

Bei der letzten Messung liegt eine signifikante Hämatokritzunahme vor.

Das Verhalten des Hämoglobins ändert sich während des Versuches bei Harnstoff 30% ein einziges Mal durch eine signifikante Abnahme nach der Infusion. Zu dem gleichen Zeitpunkt liegt auch für das Gesamteiweiß eine einmalige Abnahme vor, die ebenfalls statistisch gesichert ist.

5. RHEOMAKRODEX 10 % MIT SORBIT 20%

Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20% unterscheidet sich in einigen Größen von den übrigen Lösungen.

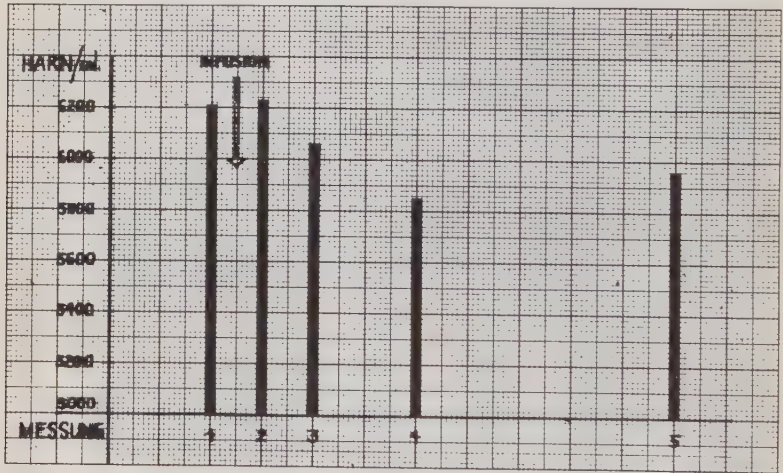


Abb. 14: Blutvolumen bei Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20%

Wie Abb. 14 zeigt, tritt bei dem Osmo-Onkotherapeutikum eine Abnahme des Volumens erst zu einem späteren Zeitpunkt auf. Am Infusionsende liegt keine nennenswerte Veränderung vor. Zu Zeitpunkt 3 fällt das Volumen schon deutlich ab und bei der nächsten Messung - also 90 Minuten nach der Infusion - liegt eine hochsignifikante Abnahme vor, die mit einer Differenz von über 350 ml den größten Abfall des Blutvolumens von allen untersuchten Stoffen anzeigt. Auch bei der letzten Messung liegt mit 240 ml immer noch eine deutliche Abnahme vor, die ebenfalls statistisch gesichert ist.

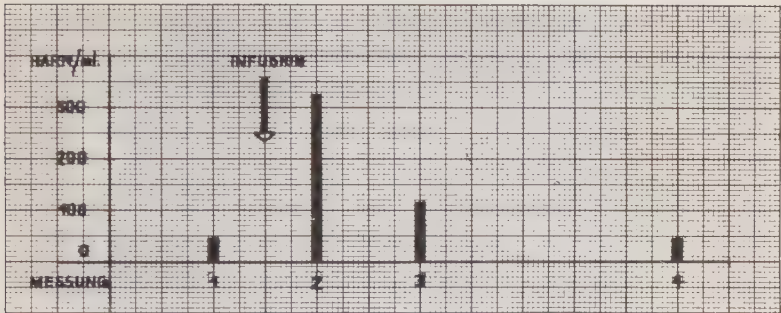


Abb. 15: Harnmenge bei Rheomakrodex 10% und Sorbit 20%.

Die Harnmenge ist für Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20% bei der ersten Messung nach der Infusion am größten (Abb. 15). Sie liegt zu diesem Zeitpunkt über 300 ml. Die während des gesamten Versuches ausgeschiedene Urinmenge beträgt 510 ml.

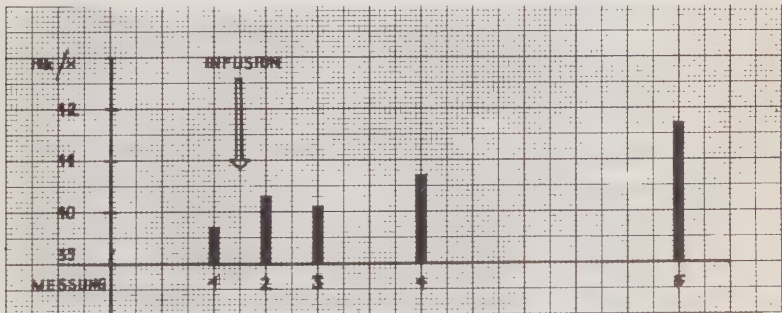


Abb. 16: Hämatokrit bei Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20%.

Der Hämatokritwert von Rheomakrodex-Sorbit fällt im Gegensatz zu den anderen Lösungen nach der Infusion nicht ab (Abb. 16). Ein

Ansteigen zu späteren Zeitpunkten ist aber auch hier festzustellen. Ein signifikanter Wert liegt bei keiner Messung vor. Die Werte des Hämoglobins zeigen während des Versuches nur geringe, statistisch nicht gesicherte Veränderungen, die im Bereich von 14,5 g% und 15,5 g% liegen. Dennoch läßt sich am Infusionsende ein leichter Abfall mit nachfolgendem Anstieg feststellen. Während für Sorbit 40% und Urea 30% einmal und für Mannit 20% zweimal eine signifikante Abnahme des Gesamteiweißes nach der Infusion aufgetreten war, so sind für RheomakroDEX-Sorbit alle Eiweißwerte nach der Infusion in signifikanter Weise erniedrigt. Die größte Abnahme tritt zu Zeitpunkt 2 auf und beträgt 0,6 g%.

In Tab. 3a und 3b sind die Durchschnittswerte mit ihren zugehörigen Konfidenzbereichen sämtlicher Gruppen für Blutvolumen, Harnmenge, Hämatokrit, Hämoglobin und Gesamteiweiß angeführt. Die signifikanten Werte sind durch Unterstreichungen gekennzeichnet.

Für das Blutvolumen zeigt der Mittelwert bei der Differenz (3 - 1) für die Kontrollgruppe eine signifikante Zunahme und für Sorbit 40% eine signifikante Abnahme.

Die Mittelwerte der Harnmenge sind bei der Differenz (3 - 1) bei allen Gruppen und bei der Differenz (4 - 1) bei sämtlichen Hauptgruppen in signifikanter Weise positiv. Mannit 20% weist auch noch bei der letzten Differenz eine positive Signifikanz auf.

Beim Hämatokrit liegt für Mannit 20% bei der Differenz (2 - 1) ein negativer und für Sorbit 40% und Urea 30% bei der letzten Differenz ein positiver, signifikanter Mittelwert vor.

Die statistisch gesicherten Mittelwerte der ersten Differenz bei der Kontrollgruppe, bei Mannit 20% und Sorbit 40% sind für das Hämoglobin negativ.

Für das Gesamteiweiß liegen für alle Hauptgruppen bei der ersten Differenz signifikante Mittelwerte vor. Mannit 20% zeigt noch zusätzlich bei (3 - 1) und Harnstoff 30% bei (4 - 1) eine Signifikanz.

Tabelle 3a: Mittelwerte und Konfidenzbereiche der Differenzen

VOLUMEN	(2 - 1)	(3 - 1)	(4 - 1)	(5 - 1)
Kontrolle	+ 81,4 + 260,9 + 28,9	+ <u>122,8</u> + 194,8 + 50,8	+ 130,0 + 365,0 - 105,0	- 24,3 + 46,0 - 94,6
Mannit	+ 50,0 + 183,2 - 83,2	+ 51,0 + 333,1 - 231,2	+ 187,0 + 608,2 - 234,2	- 99,0 + 160,0 - 38,0
Sorbit	- 17,3 + 3,8 - 38,4	- <u>19,6</u> - 4,2 - 34,6	- 11,0 + 25,4 - 47,4	- 25,0 + 32,8 - 82,8
Harnstoff	- 4,1 + 9,3 - 17,5	+ 13,9 + 43,1 - 15,5	- 13,6 + 20,6 - 47,8	- 7,1 + 7,2 - 21,4
Rheomakrodex	+ 2,3 + 29,2 - 24,6	- 14,2 + 22,2 - 50,6	- 35,5 - 7,9 - 63,6	- 24,9 + 4,4 - 52,6

HARNMENGE

Kontrolle	—————	+ <u>115,7</u> + 202,5 + 28,9	+ 26,7 + 81,5 - 28,1	- 6,7 + 16,7 - 30,1
Mannit	—————	+ <u>400,5</u> + 516,0 + 285,0	+ <u>229,5</u> + 304,5 + 154,4	+ <u>49,5</u> + 71,9 + 27,1
Sorbit	—————	+ <u>569,5</u> + 682,4 + 456,6	+ <u>105,0</u> + 170,0 + 40,0	- 0,1 + 15,0 - 15,2
Harnstoff	—————	+ <u>318,3</u> + 460,0 + 176,6	+ <u>138,3</u> + 188,6 + 78,0	+ 25,0 + 53,9 - 3,9
Rheomakrodex	—————	+ <u>277,7</u> + 443,1 + 112,3	+ <u>110,5</u> + 202,4 + 18,6	- 1,1 + 25,8 - 28,0

HÄMATOKRIT

Kontrolle	- 0,8 + 1,0 - 2,7	—————	—————	—————
Mannit	- <u>2,5</u> - 0,1 - 4,8	- 0,5 + 2,3 - 3,3	- 0,9 + 4,7 - 2,9	+ 1,7 + 4,9 - 1,5
Sorbit	- 2,3 + 0,1 - 4,7	+ 0,4 + 2,6 - 1,8	+ 0,9 + 3,2 - 1,4	+ <u>1,6</u> + 3,9 + 0,7
Harnstoff	- 2,3 + 1,1 - 5,7	+ 0,4 + 2,9 - 2,1	+ 0,2 + 2,4 - 2,0	+ <u>1,9</u> + 3,4 + 0,4
Rheomakrodex	+ 0,6 + 4,9 - 3,6	+ 0,4 + 4,3 - 3,5	+ 1,0 + 5,4 - 3,4	+ 2,0 + 6,4 - 2,4

Tabelle 3b: Mittelwerte und Konfidenzbereiche der Differenzen

HÄMOGLOBIN	(2 - 1)	(3 - 1)	(4 - 1)	(5 - 1)
Kontrolle	- <u>3,4</u> - 2,2 - 4,7	- 0,1 + 1,7 - 1,8	- 0,2 + 1,5 - 1,9	- 0,1 + 2,2 - 2,3
Mannit	- <u>0,9</u> - 0,3 - 1,6	- 0,2 + 0,5 - 0,9	+ 0,3 + 0,3 - 0,4	+ 0,1 + 0,6 - 0,6
Sorbit	- <u>0,9</u> - 0,5 - 1,3	- 0,1 + 0,7 - 0,6	+ 0,3 + 0,4 - 0,1	+ 0,4 + 0,9 - 0,1
Harn- stoff	- 0,6 + 0,1 - 1,3	+ 0,2 + 1,0 - 0,6	+ 0,1 + 0,8 - 0,6	- 0,1 + 0,5 - 0,6
Rheoma- krodex	- 0,2 + 0,8 - 1,4	- 0,2 + 0,8 - 1,2	+ 0,3 + 1,1 - 0,5	+ 0,3 + 1,4 - 0,7
EIWEISS				
Kontrolle	- 0,3 + 0,5 - 1,0	- 0,1 + 0,5 - 0,9	- 0,1 + 0,6 - 0,3	- 0,2 + 0,3 - 0,7
Mannit	+ <u>0,5</u> + 0,9 + 0,4	+ <u>0,3</u> + 0,5 + 0,1	+ 0,1 + 0,3 + 0,2	+ 0,1 + 0,4 + 0,2
Sorbit	- <u>0,4</u> - 0,1 - 0,8	- 0,1 + 0,3 - 0,3	- 0,1 + 0,2 - 0,3	+ 0,1 + 0,5 - 0,3
Harn- stoff	- <u>0,5</u> - 0,1 - 0,9	- 0,1 + 0,4 - 0,4	- <u>0,2</u> - 0,1 - 0,2	- 0,1 + 0,3 - 0,4
Rheoma- krodex	+ <u>0,6</u> + 1,1 + 0,1	- 0,3 + 0,1 - 0,7	- 0,4 + 0,1 - 0,9	- 0,3 + 0,1 - 0,7

Die signifikanten Werte sind durch Unterstreichen gekennzeichnet.

In einem weiteren statistischen Verfahren wurde mit dem t-Test für nicht verbundene Stichproben die Kontrollgruppe mit den Hauptgruppen verglichen. Bei dieser Gegenüberstellung konnten die Ergebnisse, die das Blutvolumen und die Harnmenge betreffen, weiter erhärtet werden. In Tab. 4 sind die t-Werte, die eine Signifikanz von $p \leq 0,01$ zeigen durch doppelte und die t-Werte mit einer Signifikanz von $p \leq 0,05$ durch einfache Unterstreichungen gekennzeichnet.

Für das Blutvolumen fehlt für Mannit 20% bei allen Differenzen und bei den übrigen Lösungen bei (5 - 1) eine Signifikanz. Sorbit 40% und Urea 30% zeigen bei (3 - 1) und Rheomakrodex-10% mit Sorbit 20% noch zusätzlich bei (4 - 1) signifikante t-Werte.

Bei der Harnmenge sind in allen Gruppen mindestens zwei Differenzen signifikant. Bei Mannit 20% treffen wir in sämtlichen Differenzen eine Signifikanz von $p \leq 0,01$ an.

Urea 30% zeigt bei (5 - 1) den einzigen signifikanten t-Wert für Hämatokrit.

Die t-Werte des Hämoglobins sind bei der Differenz (2 - 1) in allen Gruppen statistisch gesichert.

Für das Gesamteiweiß liegen für den t-Test für nicht verbundene Stichproben keine signifikanten Werte vor.

Um festzustellen, ob zwischen Blutvolumenabnahme und Ansteigen der Harnausscheidung ein Zusammenhang besteht, wurde mit den

Tabelle 4: t-Test für nicht verbundene Stichproben

	KONTROLLE gegen	Mannit	Sorbit	Harn- stoff	Rheoma- krodex
Blut- volumen	(2 - 1)	2,08	<u>2,44</u>	<u>2,13</u>	1,93
	(3 - 1)	1,65	<u>8,42</u>	<u>5,64</u>	<u>6,57</u>
	(4 - 1)	1,93	<u>2,62</u>	<u>2,68</u>	<u>3,12</u>
	(5 - 1)	0,77	0,03	- 1,04	- 0,02
Harn- menge	(3 - 1)	- <u>6,09</u>	- <u>9,88</u>	- <u>3,63</u>	- <u>2,53</u>
	(4 - 1)	- <u>6,70</u>	- <u>2,60</u>	- <u>5,02</u>	- <u>2,42</u>
	(5 - 1)	- <u>5,75</u>	- 0,87	- <u>2,67</u>	- 0,50
Hämatokrit	(2 - 1)	1,69	1,45	1,09	- 0,88
	(3 - 1)	0,48	- 0,48	- 0,42	- 0,28
	(4 - 1)	- 0,63	- 1,02	- 0,25	- 0,61
	(5 - 1)	- 1,40	- 1,86	- <u>3,33</u>	- 1,23
Hämoglobin	(2 - 1)	- <u>6,71</u>	- <u>8,12</u>	- <u>10,44</u>	- <u>6,53</u>
	(3 - 1)	0,31	- 0,08	- 0,56	0,23
	(4 - 1)	- 1,04	- 1,10	- 0,61	- 0,93
	(5 - 1)	- 0,12	- 0,80	—	- 1,08
Gesamt- eiweiß	(2 - 1)	1,55	0,91	0,99	1,46
	(3 - 1)	0,59	- 0,72	- 0,65	0,83
	(4 - 1)	- 0,42	- 0,08	0,54	1,18
	(5 - 1)	- 0,47	- 1,42	- 0,86	0,67

p $\leq$ 0,01: doppelte Unterstreichung

p $\leq$ 0,05: einfache Unterstreichung

Tabelle 5: Korrelation zwischen Veränderung des Blutvolumens und Veränderung der Harnausscheidung zu verschiedenen Zeiten (r = Korrelationskoeffizient)

DIFFERENZ		(3 - 1)	(4 - 1)	(5 - 1)
Kontrolle	r	- 0,36	- <u>0,78</u>	0,04
Mannit	r	- 0,11	- 0,26	- 0,18
Sorbit	r	- 0,56	- 0,56	- 0,01
Harnstoff	r	0,06	0,06	- <u>0,75</u>
Rheomakrodex	r	- <u>0,78</u>	0,05	- 0,03
Freiheitsgrad	5:	$p \leq 0,01: r \geq 0,874$: doppelte Unterstreichung $p \leq 0,05: r \geq 0,631$: einfache Unterstreichung		
Freiheitsgrad	8:	$p \leq 0,01: r \geq 0,764$: doppelte Unterstreichung $p \leq 0,05: r \geq 0,631$: einfache Unterstreichung		
Kontrolle	:	$n = 7$		
Hauptgruppen	:	$n = 10$		

Differenzen (3 - 1), (4 - 1) und (5 - 1) eine Korrelationsrechnung durchgeführt. In Tab. 5 sind die Werte der Korrelationskoeffizienten eingetragen. Für die Kontrolle erhalten wir bei der Differenz (4 - 1) eine signifikante, negative Korrelation. In den Hauptgruppen läßt sich eine signifikante, negative Korrelation für Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20% bei der Differenz (3 - 1) und für Urea 30% bei (5 - 1) feststellen. Das Gesamtbild der Korrelationen weist darauf hin, daß eine Blutvolumenabnahme einer steigenden Harnausscheidung entspricht.

IV. DISKUSSION

=====

In unseren Untersuchungen wurde nach Infusion verschiedener hypertoner und einer normotonen Lösung das Verhalten der zirkulierenden Blutmenge, von Hämatokrit, Hämoglobin, Gesamteiweiß und der Diurese geprüft.

Von vielen Autoren wird nach intravenöser Gabe dieser hochprozentigen Stoffe eine Blutvolumenvermehrung angenommen, die durch das Sinken des Hämatokrits und des Hämoglobins und Steigen des Minutenvolumens begründet ist.

Eine signifikante Blutvolumenzunahme konnten wir lediglich in unserer Kontrollgruppe 30 Minuten nach der Infusion einer normotonen Sorbitlösung feststellen. Am Versuchsende war wieder der Ausgangswert erreicht. In unseren Testgruppen aber lag allgemein eine Abnahme der zirkulierenden Blutmenge vor. Nur bei Harnstoff 30% steigt das Volumen vorübergehend um 150 ml an. Bei Mannit 20%, Sorbit 40% und Urea 30% liegt in unseren Untersuchungen unmittelbar nach der Infusion für Hämatokrit eine deutliche Abnahme vor, die bei den beiden Zuckeralkoholen signifikant ist. Dies ist einer Flüssigkeitszunahme gleichzusetzen. Zu jedem späteren Zeitpunkt macht sich jedoch bei allen Gruppen ein Ansteigen des Hämatokrits bemerkbar. Für Hämoglobin liegt bei sämtlichen Lösungen am Infusionsende eine Abnahme vor, die nur bei der Kontrolle und beim RheomakroDEX 10% mit Sorbit 20% nicht signifikant ist. Die weiteren Messungen ergeben Werte, die im Bereich des Ausgangswertes liegen. Das Gesamteiweiß ist in allen Gruppen direkt nach der Infusion der hochprozentigen Lösungen signifikant erniedrigt und erreicht mit Ausnahme von RheomakroDEX 10% mit Sorbit 20% bald danach

wieder seinen Ausgangswert. Eigenartigerweise steigt das Gesamteiweiß bei Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20% auch später nicht an und es findet sich hier eine Abweichung gegenüber Hämatokrit und Hämoglobin nur bei diesem Osmo-Onko-therapeutikum. Das Abfallen des Hämatokrits, des Hämoglobins und des Gesamteiweißes spricht für einen Verdünnungseffekt. Diese Erscheinung läßt sich nicht mit den Ergebnissen der Blutvolumenbestimmung in Einklang bringen, die keine Vermehrung anzeigen.

Eine kräftige Urinausscheidung findet sich ausnahmslos bei allen Hauptgruppen. Für Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20% weist sie 30 und 90 Minuten nach der Infusion eine Signifikanz von $p \leq 0,01$ auf. Sorbit ist in der hochprozentigen Form als starkes, schnelles und langanhaltendes Diuretikum aus zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen bekannt (SCHRAMM, SCHWARTZ, STUHLFAUTH, ISFORT). In unseren Versuchen konnten wir bei der ersten Messung nach der Infusion eine statistisch gesicherte Menge von über 500 ml beobachten. Bei Mannit 20% und Urea 30% ist die Harnmenge bei allen Zeitpunkten signifikant. RABELO und Mitarbeiter erhielten im Tierexperiment nach intravenöser Gabe von Mannit 20% eine bedeutend größere Harnmenge als nach kolloidalen Lösungen. Die stark diuretische Wirkung von Mannit, das sich vorwiegend im extrazellulären Raum verteilt und durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird, konnten wir in unseren Untersuchungen ebenfalls feststellen. Im Vergleich zu Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20% betrug die insgesamt während des Versuches ausgeschiedene Harnmenge nach Mannit 20% knapp 300 ml mehr. Die lange Wirkungsdauer von Harnstoff, die von manchen Autoren mit 10 Stunden angegeben wird

(SCHARFETTER, HUNZIKER und BÜHLMANN), drückt sich bei uns in dem signifikant erhöhten Hämatokrit bei der letzten Messung aus.

In dieser bei allen hochprozentigen Lösungen stark ausgeprägten Diurese sehen wir die Ursache für die von uns festgestellte Verminderung des Blutvolumens. Eine signifikante Volumenabnahme liegt bei Sorbit 40% zu Zeitpunkt 2 und 3 und bei Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20% bei Zeitpunkt 4 und 5 vor. Die bei den Dextranskörpern später einsetzende Reaktion ist dadurch bedingt, daß bei diesen Stoffen nicht der kolloidosmotische Druck für die osmotische Wirkung ausschlaggebend ist, sondern die wasserbindende Fähigkeit der Makromoleküle. Für Harnstoff 30% erhalten wir die einzige vorübergehende Vermehrung des Blutvolumens. HUNZIKER und Mitarbeiter fanden nach intravenöser Tropfinfusion von 1 g Urea pro kg Körpergewicht innerhalb von 20 Minuten ebenfalls einen Volumenanstieg. Messungen zu späteren Zeitpunkten wurden von diesen Autoren allerdings nicht mehr vorgenommen. Zu Zeitpunkt 4 und 5 liegt bei unseren Untersuchungen wieder eine Volumenverminderung für Urea 30% vor.

Die Hämatokritsenkung unmittelbar am Infusionsende läßt sich durch eine intravasale Volumenverschiebung erklären. Zu diesem Zeitpunkt muß die Diurese stärker sein als der Einstrom von Gewebswasser. Nur bei Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20% ist aufgrund der später einsetzenden Reaktion kein Abfall des Hämatokrits zu beobachten. Die späteren Messungen ergeben bei sämtlichen hypertonen Lösungen Hämatokritwerte, die deutlich über dem Ausgangswert liegen. Jetzt setzt ein Wassereinstrom aus dem Gewebe ein, aber die stark anhaltende Diurese läßt eine Blutvolumenvermehrung nicht zu.

Um den Zusammenhang zwischen Blutvolumenabnahme und ansteigender Harnmenge zu prüfen, wurde eine Korrelationsrechnung durchgeführt. Eine Signifikanz konnte für Harnstoff 30%, für Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20% sowie für die Kontrollösung bei je einer Differenz ermittelt werden.

Allgemein läßt sich sagen, daß die intravenöse Verabreichung der untersuchten hypertonen Lösungen zu den gemessenen Zeitpunkten keine Überfüllung des intravasalen Raumes hervorrufen. Die durch die starke Diurese verursachte Veränderung der Hämatokrit- und Eiweißwerte bedürfen bei klinischer Anwendung einer Kontrolle.

V. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Unsere Untersuchungen sollten Aufschluß darüber geben, welche Veränderungen der zirkulierenden Blutmenge und der Urinausscheidung erfolgen, wenn 250 ml einer hypertonen Lösung in 20 Minuten intravenös verabreicht werden. Zu diesem Zweck wurden neben einer normotonen Sorbitlösung als Kontrolle Mannit 20%, Sorbit 40%, Harnstoff 30% und Rheomakrodex 10% mit Sorbit 20% 47 herz- und kreislaufgesunden Studenten infundiert.

Von einigen Autoren wurde bereits auf die Gefahr der Osmo-Onkotherapie hingewiesen. Sie kann bei unkontrollierter Anwendung zur Bluteindickung, Exsikkose, Störung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Gleichgewichtes, Schädigung der Herz- und Skelettmuskulatur sowie Beeinträchtigung der Leber- und Nierentätigkeit führen.

Die in unseren Untersuchungen gefundenen mehr oder weniger ausgeprägten intravasalen Veränderungen und die starke Diurese zeigen eindeutig, daß die Osmo- bzw. Osmo-Onkotherapie nur kurzfristig und unter Kontrolle des intravasalen Flüssigkeitsraumes vorgenommen werden soll.

VI. LITERATURVERZEICHNIS
=====

- Ahnefeld, F.W., R. Frey und M. Halmágyi: Die Blutvolumenbestimmung mit radioaktiven Isotopen zur Verhütung von Irrtümern in der Anzeigestellung zur Bluttransfusion und Infusion von Blutersatzmitteln.
Bibl. hämat. 16, 223-229 (1963)
- Allgöwer, M. und E. Studer: Methodik und Ergebnisse einer Schnellbestimmung des Blutvolumens mit J^{131} in der Klinik.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 301, 122-127 (1962)
- David, M. et P. Deligné: Traitement osmotique de l'oedème cérébral par une solution hypertonique injectable d'Urée-Mannitol.
Presse méd. Paris 71, 1959-1961 (1963)
- Figdor, P.P.: Bemerkungen zur Mannittherapie.
Anaesthesist 14, 7-9 (1965)
- Fremont-Smith, F. and H.S. Forbes: Intraocular and intracranial pressure; experimental study.
Arch. Neurol. Psychiatr. Chic. 18, 550-564 (1927)
- Hemmer, R.: Vergleichende Untersuchungen über die medikamentöse Hirndrucksenkung.
Med. Klin. 56, 105-108 (1961)
- Hemmer, R.: Die liquordrucksenkende Wirkung einiger neuer Pharmaka.
Med. Klin. 59, 1590-1592 (1964)

- Hoff, H. E., S. Deavers, R. A. Huggins: Effect of hypertonic glucose and mannitol on plasma volume.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 122, 630-634 (1966)
- Honegger, H.: Klinische Erfahrung mit der Senkung des Augeninnendruckes durch Harnstoffinfusionen.
Ber. ophthal. Ges. 64, 420-425 (1961)
- Hunziker, A., A. Bühlmann, A. Uehlinger und E. M. Osäkar:
Zur Pathophysiologie und Therapie des erhöhten intracraniellen Druckes.
Schweiz. med. Wschr. 90, 1051-1057 (1960)
- Isfort, A.: Ein Beitrag zum akuten traumatischen Subduralhämatom.
Chirurg 32, 544-546 (1961)
- Javid, M.: Urea, new use of an old agent. Reduction of intracranial and intraocular pressure.
Surg. Clin. N. America 38, 907-928 (1958)
- Javid, M. and J. Anderson: The effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in monkeys before and after bilateral nephrectomy.
J. Lab. clin. Med. 53, 484-491 (1959)
- Javid, M. and P. Settlage: Effect of urea on cerebrospinal fluid in human subjects.
J. Amer. Med. 160, 943-949 (1956)

- Kleinefelder, H.: Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit einem neuen Diuretikum.
Dtsch. med. Wschr. 88, 1695-1702 (1963)
- Koller, S.: Statistische Auswertungsmethoden.
Biochemisches Taschenbuch. Hrsg. von H. M. Rauen, S.
959-1044, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964
- Kramer, G.: Zur medikamentösen Regulierung des Wasserhaushaltes beim Hirnödem.
Med. Welt 15, 2238-2244 (1964)
- Lévy, A.: Möglichkeiten und Gefahren der Therapie des Hirnödems mit Urea.
Schweiz. med. Wschr. 90, 345-347 (1960)
- Lösel, H.: Behandlungsstörungen mittels Dauertropfinfusionen von Rheomakrodex 10%.
Med. Klin. 59, 1433-1438 (1964)
- Porto, C., J. E. Bland, B. C. Einspruch and W. K. Clark: Efficacy of agents currently used to reduce intracranial pressure when administered by a new technique.
Surg. Forum 14, 429-435 (1963)
- Scharfetter, G., A. Hunziker und A. Bühlmann: Zur Osmotherapie der intracraniellen Drucksteigerung.
Schweiz. med. Wschr. 90, 342-345 (1960)
- Schmidt, K.: Zur Wirkung einiger Osmotherapeutika.
Anaesthesist 12, 216-222 (1963)

- Schramm, G.: Sorbit in der Medizin
Wissenschaftliche Berichte Merck, Darmstadt 1962
- Schwartz, H.G. and R. Elman: Effect of sorbitol and sucrose
on cerebrospinal fluid pressure and urin output.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 93, 506-508 (1938)
- Shenkin, H.A., B. Goluboff and H. Haft: The use of mannitol for
the reduction of intracranial pressure in intracranial
surgery.
J. Neurosurg. 19, 897-901 (1962)
- Stubbs, J. and J. Pennybacker: Reduction of intracranial pressure
with hypertonic urea.
Lancet, London 1, 1094-1097 (1960)
- Stuhlfauth, K., M. Mehnert und C. Pette: Das Verhalten des
Glucose-, Fructose- und Sorbitstoffwechsels bei
leberkranken und lebergesunden Patienten vor,
während und nach intravenöser Infusion von Sorbit.
Med. Welt 11, 1367-1370 (1960)
- Weed, L.H. and P.S. McKibben: Pressure changes in the cere-
brospinal fluid following intravenous injections of
solutions of various concentrations.
Amer. J. Physiol. 48, 512-531 (1919)
- Wenker, H.: Hirndrucksenkung und Minderung des Hirnödems
durch intravenöse Infusionen hypertoner Harnstoff-
lösung.
Chirurg 33, 389-393 (1962)

Wise, B.L.: Effects of infusion of hypertonic mannitol on electrolyt balance and on osmolarity of serum and cerebrospinal fluid.

J. Neurosurg. 20, 961-967 (1963)

Wolff, H.G. and H.S. Forbes: Cerebral circulation: action of hypertonic solutions.

Arch. Neurol. Psychiatr., Chic. 20, 73-83 (1928)

LEBENS LAUF

=====

Am 2. Oktober 1939 wurde ich als viertes Kind des Neurologen Dr. Franz F a u s t und seiner Ehefrau Margarethe, geb. Bachmann, in Darmstadt geboren.

Ab 1945 besuchte ich die Grundschule in Keilberg, Kreis Aschaffenburg. Am 28. Februar 1961 legte ich an dem Realgymnasium am Kurfürstlichen Schloß in Mainz die Reifeprüfung ab.

Anschließend begann ich mit dem Medizinstudium an der Johannes-Gutenber g-Universität in Mainz. Mit Ausnahme des Sommersemesters 1964 in Wien blieb ich an der Mainzer Universität bis zum Staatsexamen, das ich im Januar 1967 ablegte. Nach einer zweimonatigen Tätigkeit als Medizinalassistent an dem Gesundheitsamt in Mainz arbeite ich seit 1. Mai 1967 in dem Institut für Anaesthesiologie der Universitätsklinik Mainz.

Herrn Professor Dr. R. F r e y , Direktor des
Institutes für Anaesthesiologie der Universität
Mainz, möchte ich für die Überlassung des Themas
danken.

Zu großem Dank bin ich Herrn Dr. med. M.
H a l m á g y i für die Anregungen bei der Arbeit
und ganz besonders für die stets freundliche und
wertvolle Unterstützung verpflichtet.

Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. med. K. Ü b e r l a
(Institut für medizinische Statistik und Dokumentation
der Universität Mainz, Direktor: Prof. Dr. Dr. S.
K o l l e r) für seine Beratung beim statistischen Teil
der Arbeit danken.

Auch gilt mein Dank Herrn Professor Dr. E. F.
G e r s m e y e r für wertvolle Ratschläge und
Literaturhinweise.

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143